

525821

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/020389 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 213/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008513

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. August 2003 (01.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 40 025.3 27. August 2002 (27.08.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KRALIK, Joachim [DE/DE]; Müllerstrasse 21, 64289 Darmstadt (DE). FABIAN, Kai [DE/DE]; Oberer Langerain 13, 69259 Wilhelmsfeld (DE). MÜRMANN, Christoph [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 49, 64354 Reinheim (DE). SCHWEICKERT, Norbert [DE/DE]; Alsbacher Strasse 17, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

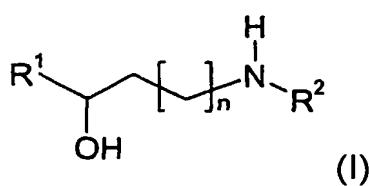
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/020389 A1

(54) Titel: METHOD FOR THE ENANTIOSELECTIVE HYDROGENATION OF AMINO ALCOHOLS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ENANTIOSELEKTIVEN HYDRIERUNG VON AMINOALKOHOLEN



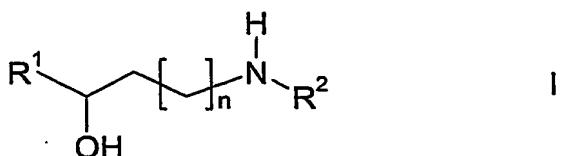
(57) Abstract: The invention relates to methods for the enantioselective production of amino alcohols of formula (I), wherein R¹, R² and n have the meaning cited in the description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Aminoalkoholen der Formel (I) worin R¹, R² und n die angegebenen Bedeutungen aufweisen.

VERFAHREN ZUR ENANTIOSELEKTIVEN HYDRIERUNG VON AMINOALKOHOLEN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Aminoalkoholen der Formel I

5



10

worin

R^1 einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R^3 und/oder R^4 substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest,

R^2 Alkyl mit 1-20 C-Atomen oder H;

15

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder $COOR^2$, F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , $N(R^2)_2$ oder $NHCOR_2$

und

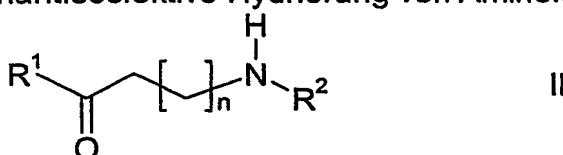
n 0, 1, 2 oder 3

20

bedeuten,

durch enantioselektive Hydrierung von Aminoketonen der Formel II

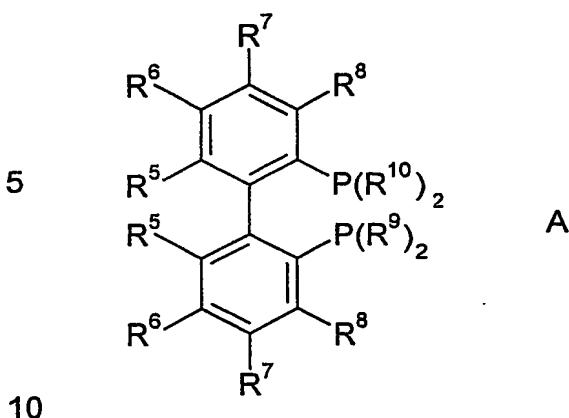
25



worin

R^1, R^2 und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart eines nicht-racemischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphinliganden A

35



worin

15 R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸

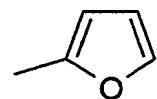
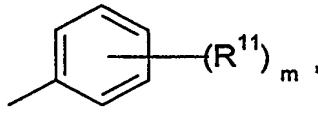
jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder
Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder F,
Cl, Br, N(R²)₂ oder NHCOR₂

15

jeweils unabhängig voneinander

20

R⁹ und R¹⁰



oder Cyclohexyl

25

R¹¹

H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl,
Aryloxy oder SO₃Na, COOR¹², F, Cl, N(R¹²)₂ oder
NHCOR¹²,

30

R¹²

Alkyl mit 1-20 C-Atomen oder H

und

35

m

0, 1, 2 oder 3

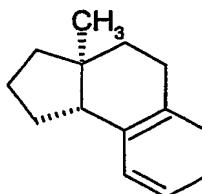
bedeuten,

wobei R^5 und R^6 , R^6 und R^7 sowie R^7 und R^8 zusammen auch die Bedeutung

5

$-(CH_2)_4-$

$-CH=CH-CH=CH-$



oder

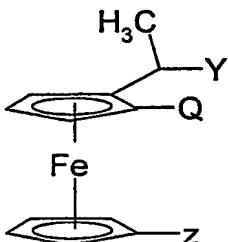


10

aufweisen können,

oder B

15



B

20

worin

Y OH, $P(Cyclohexyl)_2$, $P(3,5\text{-dimethylphenyl})_2$ oder $P(C(CH_3)_3)_2$,

Z H oder $P(Phenyl)_2$,

Q PPh_2 , $P(Cyclohexyl)_2$, $P[3,5\text{-bis(trifluoromethyl)phenyl}]_2$,

$P(4\text{-methoxy-3,5\text{-dimethylphenyl}})_2$ oder $P(C(CH_3)_3)_2$

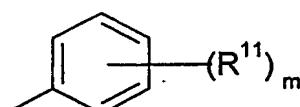
und

Ph Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl oder Dimethylphenyl

bedeutet, komplexiert ist.

In den Verbindungen der Formel A bedeuteten R^9 und R^{10} bevorzugt

30

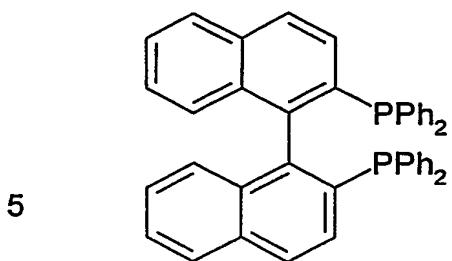


oder Cyclohexyl.

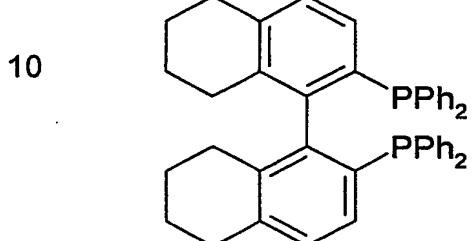
35

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel A1

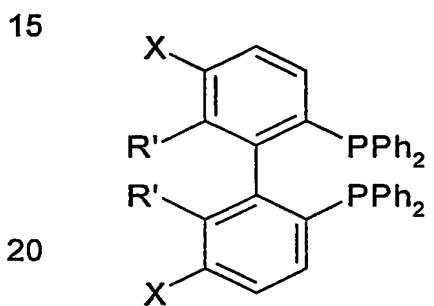
- 4 -



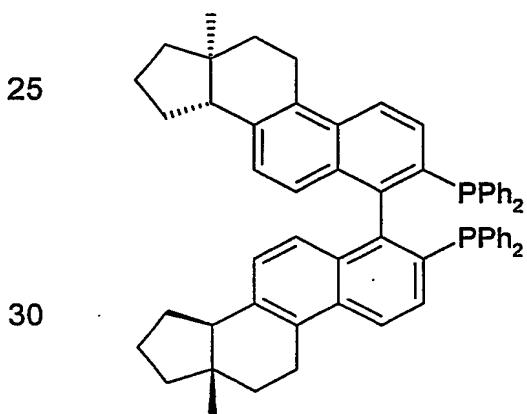
A1



A2

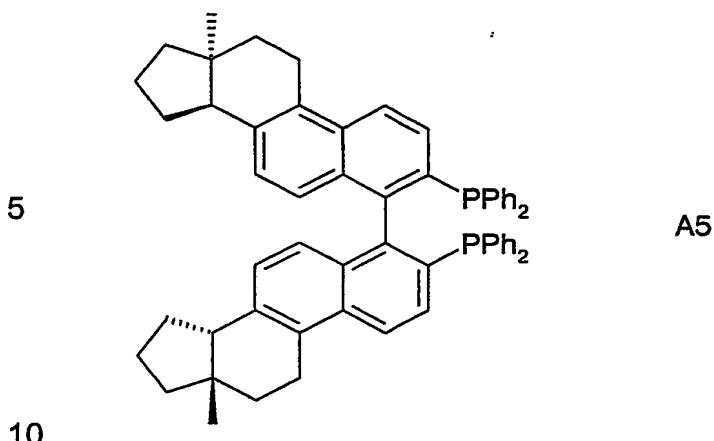


A3



A4

35



worin Ph die oben angegebene Bedeutung aufweist und X, H, Alkyl, O(Alkyl), Cl, oder F und R' Alkyl O(Alkyl) oder F bedeutet. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel A3, worin Ph Phenyl, X, H und R' OCH₃ bedeutet.

15

Bevorzugte Verbindungen der Formel A sind symmetrisch.

Die Verbindungen der Formel II werden vorzugsweise als Säureadditionssalze eingesetzt, wobei sich insbesondere die Säureadditionssalze starker Säuren wie z.B. Halogenwasserstoffsäure, Methyl-, p-Toluol- oder Benzolsulfonsäure, Perchlor-, Schwefel- oder Phosphorsäure aber auch Essigsäure, Ameisensäure oder Propansäure eignen. Besonders bevorzugt sind Säureadditionssalze mit Schwefelsäure oder die Hydrochloride der Verbindungen der Formel II. Bei Verwendung der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel II werden die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I erhalten, aus denen die freien Basen durch Zusatz einer starken Base wie Alkalicarbonat oder -hydroxid freisetzen lässt.

30 Gegenstand der Erfindung ist daher insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Formen, sowie der Salze, Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, der Verbindungen der Formel I, insbesondere der Verbindungen der Formel I, worin n 1 bedeutet.

Die Erfindung ermöglicht bevorzugt die Synthese optisch aktiver, arylsubstituierter 3-Monoalkylaminopropanole, welche sich als Vorstufen in der Herstellung von Antidepressiva eignen.

Insbesondere eröffnet sie die Möglichkeit enantiomerenreines oder 5 enantiomerenangereichertes (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol in einfacher Weise ausgehend von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon zu erhalten. Ebenso lässt sich enantiomerenreines oder enantiomerenangereichertes (S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol in 10 einfacher Weise ausgehend von 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon erhalten.

Durch Spaltung des racemischen Alkohols lässt sich das gewünschte Enantiomer von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol naturgemäß in maximal 50 % Ausbeute erhalten (z.B. analog zu Chirality 2000, 12, 26 15 oder EP 650965).

In J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36(3), 213 und Tetrahedron Lett. 1990, 31(49), 7101 wird die asymmetrische Synthese von (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol beschrieben. Jedoch erfordern beide 20 Synthesewege weitere Transformationen bzw. den stöchiometrischen Einsatz eines chiralen Reagenzes.

Dagegen führt das hier beschriebene, erfindungsgemäße Verfahren ohne weitere Transformationen mit hoher Selektivität und Ausbeute zum gewünschten Enantiomer des Endprodukts.

25 Generell gilt die homogene Hydrierung von 3-Aminoketonen als problematisch, da größtenteils statt des gewünschten Alkohols Elimierungsprodukte erhalten werden (J. Organomet. Chem. 1982, 232, C17 oder Synlett, 1997, 1306). Beim erfindungsgemäßen Verfahren erweist sich diese Eliminierung als unkritisch (Anteil an 30 Eliminierungsprodukt geringer als 2%).

Vergleichbare Verfahren zur Herstellung von 3-Aminoalkoholen werden in Synlett 1991, 689 beschrieben, wobei ähnliche Verbindungen jedoch mit deutlich schlechteren Enantioselektivitäten zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden.

35 Der in Org. Lett. 2000, 2(12), 1749 verwendete homogene Rutheniumkatalysator in der Hydrierung des 3-Dimethylaminoketons liefert

den Alkohol zwar mit ähnlich guten Selektivitäten; um aber das gewünschte (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol bzw. S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol zu erhalten, ist im Gegensatz zum erfindungsgemäßen Verfahren eine im Anschluss durchzuführende, 5 aufwendige Demethylierung erforderlich. Als besonders nachteilig erweist sich hierbei die Bildung des giftigen und canzerogenen Methylchlorids.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für Verbindungen zu finden, die insbesondere als Zwischenprodukte bei 10 der Synthese von Arzneimitteln verwendet werden können und die oben genannten Nachteile nicht aufweist.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, 15 die wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln darstellen, insbesondere von solchen, die beispielsweise Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen, durch enantioselektive Hydrierung von Verbindungen der Formel II in Gegenwart eines chiralen, nicht-racemischen Übergangsmetall-Katalysators erhalten werden können.

20 Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹², Q, Y und Z und der Index m und n die bei den Formeln I, II, A und B angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer Formel sind die Bedeutungen der einzelnen Reste unabhängig 25 voneinander.

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 20 C-Atome, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise 30 Methyl oder Ethyl, weiterhin Propyl, Isopropyl, ferner auch Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

R¹ ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch R³ und/oder R⁴ substituierter aromatischer carbocyclischer oder heterocyclischer Rest. Dieser Rest kann ein oder mehrkernig sein und ist vorzugsweise ein- oder 35 zweikernig, insbesondere aber einkernig. R¹ ist besonders bevorzugt unsubstituiert.

Sofern R¹ einen carbocyclischen Rest bedeutet, ist dieser Rest vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

5 Sofern R¹ einen heterocyclischen Rest bedeutet, kommt vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl in Frage.

25 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Als heterocyclischer Rest kann also z. B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder

-8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl verwendet werden.

5 Die genannten heterocyclischen Reste können zusätzlich durch R³ und/oder R⁴ substituiert sein.

10 R¹ bedeutet insbesondere bevorzugt Phenyl oder 2-Thienyl.

15 R² bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl, insbesondere aber Methyl.

R³ und R⁴ bedeuten unabhängig voneinander H, Methyl, insbesondere H.

20 R⁵ und R⁶ bedeuten vorzugsweise H, Alkyl, OAlkyl, Cl oder F.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel A worin R⁵ und R⁶ zusammen ein Ringsystem bilden.

25 R⁷ und R⁸ bedeuten bevorzugt H.

R¹¹ ist bevorzugt H oder Methyl, insbesondere Methyl.

R¹² ist vorzugsweise Methyl oder Ethyl.

30 n ist bevorzugt 0 oder 1, insbesondere 1.

m ist bevorzugt 1.

35 Aryloxy bedeutet vorzugsweise z.B. Phenoxy, o-, m- oder p-Tolyloxy, o-, m- oder p-Hydroxyphenyloxy, o-, m- oder p-Methoxyphenyloxy, o-, m- oder p-Fluorophenyloxy.

Aryl bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

5 Bevorzugt werden die chiralen Liganden der Formel A eingesetzt.

Ph bedeutet Phenyl, 2-, 3- oder 4-Methylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl.

10 Ph bedeutet vorzugsweise Phenyl, 4-Tolyl oder 3,5-Dimethylphenyl, wobei 4-Tolyl besonders bevorzugt ist.

Y bedeutet bevorzugt $P(C(CH_3)_3)_2$.

Z bedeutet vorzugsweise H.

Q bedeutet vorzugsweise $P(Phenyl)_2$.

15

Bevorzugt sind chirale Liganden der Formel B, worin Z die Bedeutung H aufweist und Y $P(C(CH_3)_3)_2$. Ferner sind solche Liganden der Formel B bevorzugt, worin Z die Bedeutung $P(Phenyl)_2$ und Y die Bedeutung OH aufweist.

20

Bevorzugt sind ferner Liganden der Formel B mit den folgenden Kombinationen der Reste Q und Y:

Q = PPh_2 ; Y = $P(Cyclohexyl)_2$

Q = PPh_2 ; Y = $P(tert.-Butyl)_2$

25

Q = $P(Cyclohexyl)_2$; Y = $P(Cyclohexyl)_2$

Q = PPh_2 ; Y = $P(3,5\text{-dimethylphenyl})_2$

Q = $P[3,5\text{-bis(trifluoromethyl)phenyl}]_2$; Y = $P(Cyclohexyl)_2$

Q = $P(4\text{-methoxy-3,5\text{-dimethylphenyl})}_2$; Y = $P(3,5\text{-dimethylphenyl})_2$

Q = $P[3,5\text{-bis(trifluoromethyl)phenyl}]_2$; Y = $P(3,5\text{-dimethylphenyl})_2$

30

Q = $P(Cyclohexyl)_2$; Y = $P(tert.-Butyl)_2$

Q = $P(tert.-Butyl)_2$; Y = $P(3,5\text{-dimethylphenyl})_2$

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders zur Herstellung der Alkohole (S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol oder (S)-3-

35

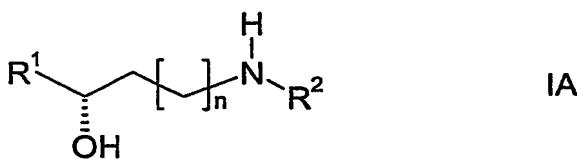
Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol, die sich vorteilhaft zu den

Wirkstoffen Duloxetine, Fluoxetine, Tomoxetine und LY227942 weiterverarbeiten lassen.

5 Die Verbindungen der Formel I weisen ein oder mehrere chirale Zentren auf und können daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

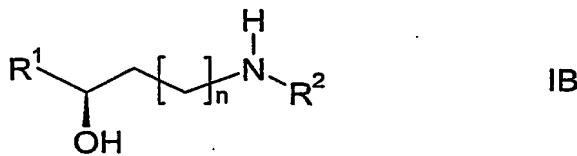
10 Der Ausdruck „enantioselektive Herstellung“ definiert ein Verfahren, daß als Reaktionsprodukt in der Regel eine Mischung enthaltend eine Verbindung der Formel IA

15



20

und eine Verbindung der Formel IB



30

25 worin R¹, R² und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, hervorbringt, wobei diese Mischung nicht racemisch ist und vorzugsweise je nach Chiralität und Selektivität des verwendeten Katalysators nur noch Spuren des unerwünschten Enantiomers aufweist. In diesem Falle wird vorstehend und nachfolgend näherungsweise von einem Verfahren zur Herstellung der enantiomerenreinen Verbindungen der Formel IA oder IB gesprochen. Verfahren zur Herstellung der enantiomerenreinen Verbindungen der Formel IA sind bevorzugt.

35

Insbesondere wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel II mit den enantiomerenreinen, die Phosphine A oder B enthaltenden Rhodium-Phosphin-Komplexen zu enantiomerenreinen oder enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel I hydriert werden können.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen Katalysator um einen enantiomeren-5 angereicherten Übergangsmetallkomplex, enthaltend ein oder mehrere Metalle oder deren Salze ausgewählt aus der Gruppe Rhodium, Iridium, Ruthenium und Palladium handelt. Besonders bevorzugt werden Übergangsmetallkomplexe enthaltend Rhodium oder Rhodiumsalze eingesetzt.

10

Besonders bevorzugt werden Übergangsmetallsalze enthaltend Sulfat, Chlorid, Methansulfonat, Toluolsulfonat, Hexachloroantimonat, Hexafluoroantimonat oder Trifluormethansulfonat als Anion.

15

Bevorzugt werden enantiomerenreine Übergangsmetallkomplexe eingesetzt.

Der Ausdruck „enantiomerenrein“ bezeichnet vorstehend und im folgenden eine Enantiomerenreinheit von >90% ee, vorzugsweise > 92% ee und

20

insbesondere >99 % ee.

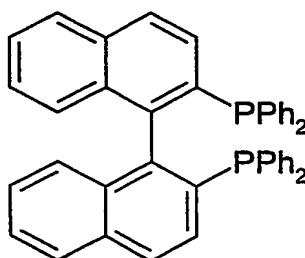
Je nach Wahl des (R)- oder (S)-Enantiomeren des Liganden im Katalysator wird das (R)- oder (S)-Enantiomere im Überschuß erhalten.

25

Besonders bevorzugt sind die Liganden:

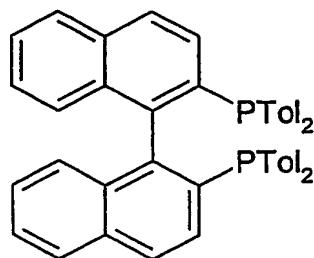
(S)-BINAP:

30



35

5 (S)-TolBINAP:



worin Tol 4-methylphenyl bedeutet. (S)-TolBINAP ist besonders bevorzugt.

10 Als Ausgangsverbindung zur Herstellung der chiralen Komplexe dienen vorzugsweise Verbindungen wie z.B. $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{OTf}$ (Rhodium-cyclooctadien-triflat), $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ (Rhodiumnorbornadienchlorid), $[\text{Rh}(\text{Ethylen})_2\text{Cl}]_2$, $\text{RhX}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, worin X Cl, Br oder I bedeutet oder $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_x$. $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ist bevorzugt.

15 Weitere bevorzugte Rhodium-Komplexe enthalten eines der folgenden Anionen

20 Cl, Br, I, PF_6 , $[\text{PF}_3(\text{C}_2\text{F}_5)_3]$, SbF_6 , BF_4 , ClO_4 , BPh_4 , Tetra(3,5-bis-trifluormethylphenyl)borat, OOCCH_3 , OOCCF_3 , OOCH , $\text{OOCCH}_2\text{CH}_3$, Trifluormethansulfonat, p-Toluolsulfonat, Methansulfonat

25 und

Diethylether oder eine der folgenden ungesättigten Verbindungen:

30 1,5-Cyclooctadien, Cycloocten, 2,5-Norbonadien, Norbornen.

35 Die Verbindungen der Formel II und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von

an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden,
5 so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser, Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie PEG, Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder 15 Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton, Methylethylketon oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Methylacetat oder Ethylacetat,
20 gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Besonders bevorzugt sind Mischungen von Kohlenwasserstoffen mit Alkoholen, insbesondere Mischungen von Methanol mit Toluol.

25 Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, bei dem in Gegenwart eines oder mehrere Alkohole, insbesondere Methanol, hydriert wird.

Die Reaktionszeit der enantioselektiven Hydrierung liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die 30 Reaktionstemperatur zwischen 0 und 200°C, normalerweise zwischen 10 und 150°C, vorzugsweise zwischen 20 und 130°C und insbesondere zwischen 20 und 70°C.
Üblicherweise liegt das Verhältnis Katalysator/Substrat zwischen 1:10000 und 1:20, bevorzugt zwischen 1:5000 und 1:50, insbesondere bevorzugt 35 bei 1:2000 bis 1:100. Die Reaktionszeit liegt dann z.B. zwischen 0,1 und 30 bevorzugt zwischen 3 und 20 Stunden. Die Hydrierung wird bevorzugt

unter 1-250 bar Wasserstoffdruck durchgeführt, vorzugsweise bei 3-210 bar, insbesondere zwischen 120 und 200 bar.

5 Vorzugsweise werden die Umsetzungen unter sauerstofffreien Reaktionsbedingungen durchgeführt.

10 Zur Aufreinigung der Verbindungen der Formel I kann es vorteilhaft sein, eine Kristallisation an die Hydrierung anzuschließen. Hierbei werden insbesondere im Fall, daß R¹ 2-Thienyl und R² Methyl bedeutet, besonders hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt, ohne daß signifikante Ausbeuteeinbußen in Kauf genommen werden müssen.

15 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln. Entsprechende Arzneimittel sind beispielsweise in J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36(3), 213 genannt.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C und Drucke in bar angegeben.

25 Beispiele:

Alle Umsetzungen wurden unter inerten Bedingungen (d.h. wasserfreie und sauerstofffreie Reaktionsbedingungen) durchgeführt.

30 1. Herstellung der Katalysator-Substrat-Lösung:

35 Beispiel1:

51,4 mg [Rh(COD)Cl]₂ wurden in 5ml des Lösungsmittelgemisches Toluol gelöst und mit einer Lösung bestehend aus 5 ml Toluol und Äquivalenten 1.1 (S)-(-)-2,2'Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl versetzt.

35 2. Probennahme und Analytik

Der Enantiomerenüberschuß des Hydrierprodukts wurde an chiraler HPLC-Phase bestimmt.

Beispiel 2:

5 In einem Stahlautoklaven werden zu 8,23 g 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon 5,3 mg Bis(1,5-Cyclooctadien)-dirhodium(I)dichlorid und 17,2 mg (S)-(-)-2,2'-Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl gegeben und dieser Mischung 50 ml Methanol und 50 ml Toluol zugesetzt. Nach verschließen des Reaktors wird durch mehrmaliges Spülen mit Stickstoff und 10 anschließend Wasserstoff der Reaktor von Sauerstoff befreit. Man beaufschlagt den Reaktor mit 55 bar Wasserstoff und erwärmt auf 50°C. Der Reaktionsverlauf wird durch den Druckabfall im Autoklaven verfolgt. Nach 15 Stunden ist der Umsatz vollständig. Der gewünschte Alkohol wird mit einem Enantiomeren-Überschuß von 15 92,8% ee erhalten.

Beispiel 3:

Die gemäß Beispiel 2 erhaltene, ölige Rückstand wird in 300 ml Wasser aufgenommen, 3 mal mit je 250ml Dichlormethan extrahiert und die 20 organische Phase verworfen. Anschließend wird die wässrige Phase erneut mit 250ml Dichlormethan versetzt, mit 41,0g 32%iger Natronlauge auf pH 14 gebracht und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Öl wird bei 55 °C in 320 g einer MTB-Ether/Toluol Mischung gelöst, mit 2,5 g Aktivkohle versetzt und heiß 25 filtriert. Nachdem man die fast farblose Lösung langsam auf Raumtemperatur abgekühlt hat, impft man mit wenigen Impfkristallen an und kühlt die Reaktionslösung 16 h auf -15 °C ab. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man erhält das gewünschte (S)-N-Methyl-3-hydroxy-3(2-thienyl)propanamins mit einem 30 ee-Wert von >99%.

Beispiel 4:

In einem Stahlautoklaven werden 18,93 g (92 mmol) 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon eingewogen, 90 ml Methanol zugegeben und durch 35 3-maliges Aufpressen von 7 bar Stickstoff und anschließendem Entspannen inertisiert. In ein Schlenkrohr werden 10,8 mg (0,022 mmol) Bis(1,5-

Cyclooctadiene)-dirhodium(I)-dichlorid und 32,5 mg (0,051 mmol) (S)-BINAP eingewogen und unter Argon in 18 ml Toluol gelöst. Diese Lösung wird im Stickstoffgegenstrom mit einer Kanüle in den Autoklav überführt. Danach den Autoklav durch 3-maliges Beaufschlagen mit jeweils 10 bar Wasserstoff und anschließendem Entspannen spülen.

5 Der Autoklav wird auf 50°C temperiert und nach Erreichen dieser Temperatur wird der Innendruck auf 120 bar Wasserstoff eingestellt. Nach 7 Stunden kommt die Wasserstoffaufnahme zum Erliegen, die Reaktion wird abgebrochen und die Reaktionslösung analysiert.

10 Umsatz zum Produkt: 98 %; Enantiomerenüberschuß im Produkt: 94 %.

Beispiel 5:

In einem Stahlautoklaven werden 495 g (2,4 mol) 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon eingewogen, 2,3 l Methanol und 0,4 l Toluol zugegeben und durch 3-maliges Aufpressen von 7 bar Stickstoff und anschließendem Entspannen inertisiert. In einem Schlenkkolben werden 297 mg (0,60 mmol) Bis(1,5-Cyclooctadiene)-dirhodium(I)-dichlorid und 900 mg (1,325 mmol) (S)-TolBINAP eingewogen und unter Argon in 80 ml Toluol gelöst. Diese Lösung wird im Stickstoffgegenstrom mit einer Kanüle in den Autoklav überführt. Danach den Autoklav durch 3-maliges Beaufschlagen mit jeweils 10 bar Wasserstoff und anschließendem Entspannen spülen.

15 Der Autoklav wird auf 50°C temperiert und nach Erreichen dieser Temperatur wird der Innendruck auf 60 bar Wasserstoff eingestellt. Nach 8 Stunden kommt die Wasserstoffaufnahme zum Erliegen, die Reaktion wird abgebrochen und die Reaktionslösung analysiert.

20 Umsatz zum Produkt: >99 %; Enantiomerenüberschuß im Produkt: 92 %.

Beispiel 6:

30 In einem Stahlautoklaven werden 16,46 g (80 mmol) 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon eingewogen, 75 ml Methanol zugegeben und durch 3-maliges Aufpressen von 7 bar Stickstoff und anschließendem Entspannen inertisiert. In ein Schlenkrohr werden 5,2 mg (0,011 mmol) Bis(1,5-Cyclooctadiene)-dirhodium(I)-dichlorid und 15,2 mg (0,022 mmol) (S)-TolBINAP eingewogen und unter Argon in 15 ml Toluol gelöst. Diese Lösung wird im Stickstoffgegenstrom mit einer Kanüle in den Autoklav

35

überführt. Danach den Autoklav durch 3-maliges Beaufschlagen mit jeweils 10 bar Wasserstoff und anschließendem Entspannen spülen.
Der Autoklav wird auf 50°C temperiert und nach Erreichen dieser
Temperatur wird der Innendruck auf 120 bar Wasserstoff eingestellt. Nach
5 11 Stunden kommt die Wasserstoffaufnahme zum Erliegen, die Reaktion
wird abgebrochen und die Reaktionslösung analysiert.
Umsatz zum Produkt: >99 %; Enantiomerenüberschuß im Produkt: 92 %.

10

15

20

25

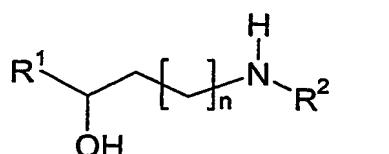
30

35

Patentansprüche

1. Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Aminoalkoholen der Formel I

5



10

worin

R¹ einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R³ und/oder R⁴ substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest,

R² Alkyl mit 1-20 C-Atomen oder H,

15 R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder COOR², F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, N(R²)₂ oder NHCOR₂

und

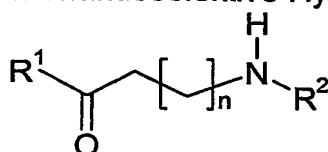
n 0, 1, 2 oder 3

20

bedeuten,

durch enantioselektive Hydrierung von Aminoketonen der Formel II

25



II

worin

R¹, R² und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in

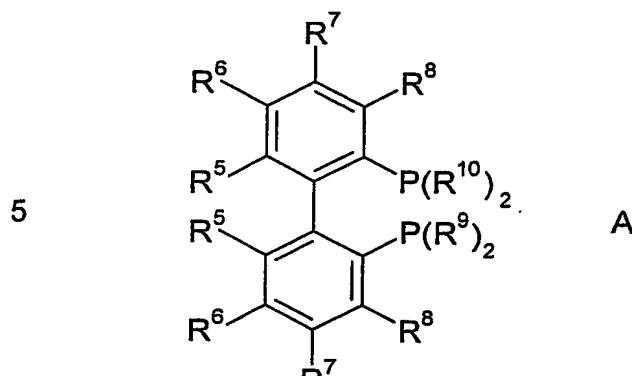
30

Gegenwart eines nicht-racemischen Katalysators, dadurch

gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen

Übergangsmetallkomplex handelt, worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphinliganden A.

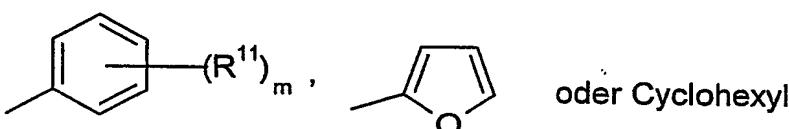
35



10 worin

15 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder F, Cl, Br, $N(R^2)_2$ oder $NHCOR_2$

20 R^9 und R^{10} jeweils unabhängig voneinander



25 R^{11} H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder SO_3Na , $COOR^{12}$, F, Cl, $N(R^{12})_2$ oder $NHCOR^{12}$,

30 R^{12} Alkyl mit 1-20 C-Atomen oder H

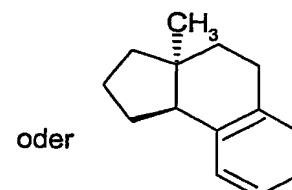
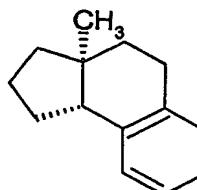
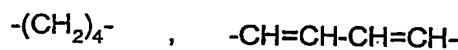
und

35 m 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

35 wobei R^5 und R^6 , R^6 und R^7 sowie R^7 und R^8 zusammen auch die Bedeutung

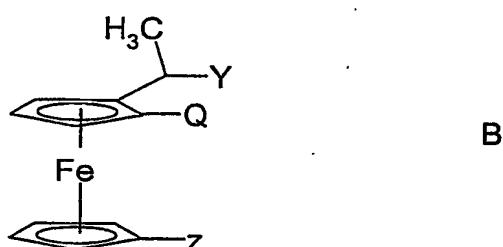
5



oder

aufweisen können,

10



15

worin

Y OH, P(Cyclohexyl)₂, P(3,5-dimethylphenyl)₂ oder P(C(CH₃)₃)₂,
 Z H oder P(Phenyl)₂,
 20 Q PPh₂, P(Cyclohexyl)₂, P[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]₂,
 P(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)₂ oder P(C(CH₃)₃)₂

und

Ph Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl oder Dimethylphenyl
 bedeutet, komplexiert ist.

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin R¹ Phenyl oder 2-Thienyl bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin R² Methyl, Ethyl, n-Propyl
 oder iso-Propyl bedeutet.

30

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin n 1
 bedeutet.

35

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol oder (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol
 oder deren Säureadditionssalze.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex enthaltend ein oder mehrere Metalle oder deren Salze ausgewählt aus der Gruppe Rhodium, Iridium, Ruthenium und Palladium, handelt.

5

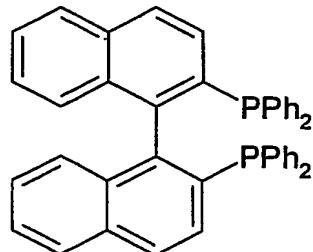
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, enthaltend Rhodium oder dessen Salze.

10

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als chiraler Diphosphinligand eine Verbindung der Formel A1 bis A5 verwendet wird:

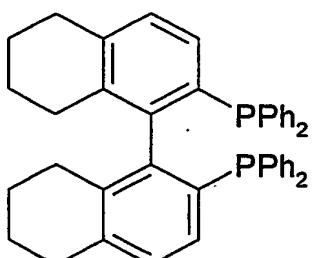
15

20



A1

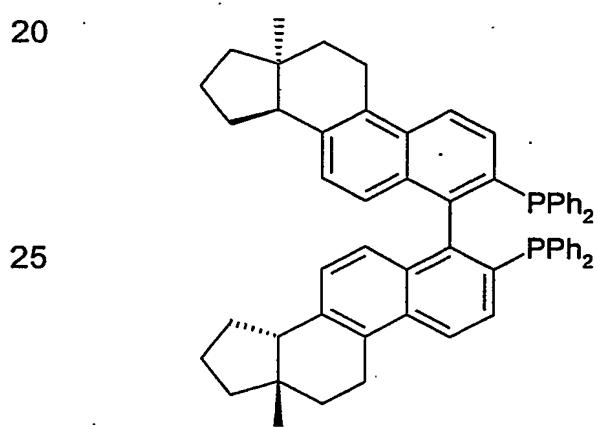
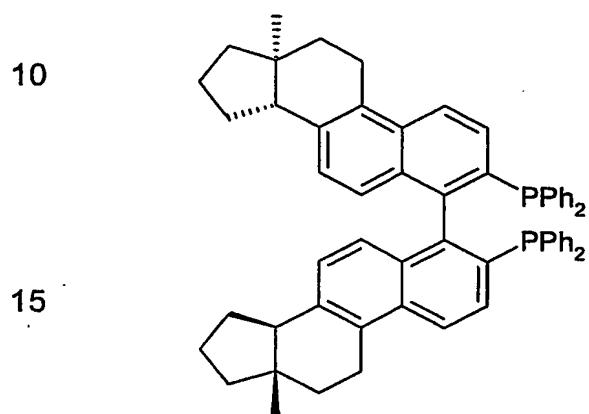
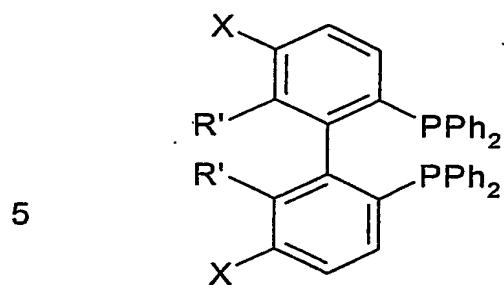
25



A2

30

35



30

worin Ph die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und X, H, Alkyl, O(Alkyl), Cl, oder F und R' Alkyl O(Alkyl) oder F bedeutet.

35

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß als chiraler Diphosphinligand (S)-(-)-2,2'-Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-

binaphthyl oder (S)-(-)-2,2'Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl verwendet wird.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem
5 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß
die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 200°C liegt.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem
10 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß
das Verhältnis Katalysator/Substrat zwischen 1:5000 und 1:50 liegt.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem
15 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß
die Hydrierung unter 1-200 bar Wasserstoff durchgeführt wird.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem
20 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß
die Hydrierung in Gegenwart eines Alkohols durchgeführt wird.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem
25 oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen
Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, enthaltend
Sulfat, Chlorid, Bromid, Iodid, PF_6 , BF_4 , Methansulfonat, Toluolsulfonat,
Hexachloroantimonat, Hexafluoroantimonat oder
Trifluormethansulfonat als Anion.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/08513A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C213/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	G. HELMCHEN ET.AL.: "HOUBEN-WEYL METHODS OF ORGANIC CHEMISTRY; ADDITIONAL AND SUPPL. VOL OF THE 4TH ED. VOL. E 21 d, STEREOSELECTIVE SYNTHESIS (PAGES 3955-3957, CHAPTER 2.3.1.2.7.)" 30 November 1995 (1995-11-30), GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART - NEW YORK XP002262293 ISBN: 3-13-100114-3 whole document	1-14
Y	---	1-14
Y	M. KITAMURA ET.AL.: "HOMOGENEOUS ASYMMETRIC HYDROGENATION OF FUNCTIONALIZED KETONES" J.AM.CHEM.SOC., vol. 110, 1998, pages 629-631, XP002262292 whole document	1-14

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the international search report

20 November 2003

03/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, O

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08513

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C213/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	G. HELMCHEN ET.AL.: "HOUBEN-WEYL METHODS OF ORGANIC CHEMISTRY; ADDITIONAL AND SUPPL. VOL OF THE 4TH ED. VOL. E 21 d, STEREOSELECTIVE SYNTHESIS (PAGES 3955-3957, CHAPTER 2.3.1.2.7.)" 30. November 1995 (1995-11-30), GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART - NEW YORK XP002262293 ISBN: 3-13-100114-3 whole document	1-14
Y	---	1-14
Y	M. KITAMURA ET.AL.: "HOMOGENEOUS ASYMMETRIC HYDROGENATION OF FUNCTIONALIZED KETONES" J. AM. CHEM. SOC., Bd. 110, 1998, Seiten 629-631, XP002262292 whole document	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

20. November 2003

03/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kleidernigg, O